



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **09302034 A**(43) Date of publication of application: **25.11.97**

(51) Int. Cl. **C08F 26/06**
B01J 20/26
C07H 21/00
C08G 63/685
C08G 65/00
C08G 69/48

(21) Application number: **08155966**(22) Date of filing: **14.05.96**(71) Applicant: **KOMIYAMA MAKOTO**(72) Inventor: **KOMIYAMA MAKOTO**
ASANUMA HIROYUKI

(54) **POLYMERIC MATERIAL WHICH CAN REMOVE
 NUCLEIC ACID DERIVATIVE AND UREA BY
 ADSORPTION**

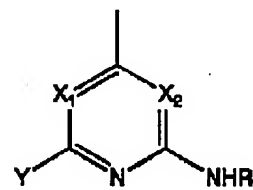
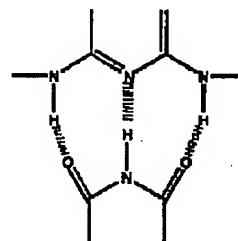
the main chain is a polyethylene, a polypeptide, a polyester or a polyether.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a polymeric material which can effectively remove nucleic acid derivatives and urea from a hydrophilic solvent by forming specified residues.

SOLUTION: Nucleic acid derivatives representing DNA or RNA constituents including nucleotides, nucleosides and nucleic acid bases, uric acid, xanthine and theobromine are entrapped in a polymer by forming complementary hydrogen bonding as shown in Fig in a hydrophilic solvent. The hydrophilic solvent herein mentioned means water or an organic solvent miscible with water in a volume ratio of 1:1, may be a mixture of at least two solvents in an arbitrary mixing ratio and is desirably a methanol/ethanol mixed solvent. It is desirable that the polymeric material which can remove nucleic acid derivatives and urea in a hydrophilic solvent has a main chain into the side chains of which residues represented by the formula (wherein X_1 and X_2 are each N or CH; Y is H or NHR_2 ; R_1 and R_2 are each H, an alkyl, a phenyl or an acyl) are introduced through covalent bonds, and



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-302034

(43) 公開日 平成9年(1997)11月25日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 8 F 26/06	MNL		C 0 8 F 26/06	MNL
B 0 1 J 20/26			B 0 1 J 20/26	H
C 0 7 H 21/00			C 0 7 H 21/00	
C 0 8 G 63/685	NNN		C 0 8 G 63/685	NNN
65/00	NQC		65/00	NQC
審査請求 未請求 請求項の数 3 書面 (全 9 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平8-155966

(22) 出願日 平成8年(1996)5月14日

(71) 出願人 592198172

小宮山 真

東京都渋谷区恵比寿南3丁目11番17号

(72) 発明者 小宮山 真

東京都渋谷区恵比寿南3-11-17-308

(72) 発明者 浅沼 浩之

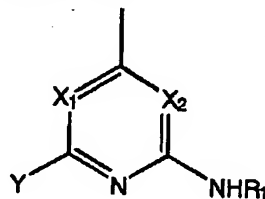
東京都北区滝野川1-61-12 ソレーユ飛
鳥山502号

(54) 【発明の名称】 核酸誘導体および尿素の吸着除去可能な高分子材料

(57) 【要約】

【課題】 親水性溶媒から核酸誘導体あるいは尿素を効率よく除去することの可能な高分子材料を提供することにある。

【解決手段】 式1に示すような残基を有することを特徴とする高分子材料を用いることにより、達成された。



(式1)

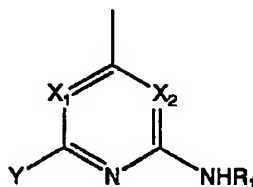
ここで

 $X_1, X_2 = N, CH$ $Y = H, NHR_2$

$R_1, R_2 = H$ 、アルキル基、フェニル基、アシル基を示す。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 核酸誘導体および尿素を親水性溶媒中で吸着除去可能な高分子材料において、該高分子材料が式(1)に示すような残基を有することを特徴とする高分子材料



(式1)

ここで

$X_1, X_2 = N, CH$

$Y = H, NHR_2$

$R_1, R_2 = H, \text{アルキル基、フェニル基、アシル基}$ を示す。

【請求項2】 該式1において、 R_1 がHであることを特徴とする請求項1記載の高分子材料

【請求項3】 該親水性溶媒が、エタノール、メタノール、または水であることを特徴とする請求項1および請求項2記載の高分子材料

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、親水性溶媒系から核酸誘導体および尿素を効率的に吸着除去する高分子材料に関するものである。

【0002】

【従来の技術】核酸誘導体および尿素は代謝系の最終生成物の一つとして血液中に存在し、最終的に尿として体外に排出されるが、腎機能に支障を来し核酸誘導体が過剰に血液中に存在すると様々な疾病の原因となる。例えば核酸誘導体の一種である尿酸は高尿酸血症および通風を引き起こす。このように核酸誘導体および尿素を選択的に除去する技術の開発は医学的に重要であり、特に腎臓障害者の透析治療では、尿素および尿酸に代表される様な核酸誘導体を体外に除去する必要があった。従来の透析治療に用いられた中空糸は微細な細孔を有するセルロース系の繊維が主であり、血中で不要となる物質は上記細孔により分子の大きさを“ふるい”にかけることで行われていた。すなわち素材自身に核酸誘導体に対する認識能力が備わっていないため、分離効率が悪く、透析治療には大がかりな透析装置と長時間が必要であった。

【0003】一方、これら核酸誘導体をはじめとする生体関連物質と水素結合により選択的に結合・認識する試みが数多くなされてきた。レベクらの「ジャーナル、オブ、アメリカン、ケミカル、ソサエティ」(Journal of American Chemical Society)誌、1991年第113巻5125頁に

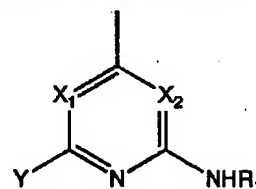
記載された化合物は、上記水素結合により核酸誘導体を結合・認識する試みの一環として合成されたものであるが、そのほとんどはクロロホルムなどの非極性溶媒中であり、水溶液中で水素結合により核酸誘導体および尿素を効率的に除去するものではなかった。ハミルトンらによる「ジャーナル、オブ、アメリカン、ケミカル、ソサエティ」(Journal of American Chemical Society)誌、1993年第115巻369頁記載の化合物は、有機溶媒と水の混合溶液中でも有機分子を認識することが可能であることが記されているが、該有機溶媒の比率が低い溶媒系では認識能がほとんどなくなる。そこで親水性溶媒中で効率的に核酸誘導体を結合・認識し高分子材料の開発が望まれていた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、核酸誘導体および尿素を親水性溶媒中で効率的に除去する高分子材料を得ることである。

【0005】

【課題を解決するための手段】上記課題は、核酸誘導体および尿素を親水性溶媒中で吸着除去可能な高分子材料において、該高分子材料が式(1)に示すような残基を有することを特徴とする高分子材料により達成された。



(式1)

ここで

$X_1, X_2 = N, CH$

$Y = H, NHR_2$

$R_1, R_2 = H, \text{アルキル基、フェニル基、アシル基}$ を示す。

【0006】ここで言う核酸誘導体とは、DNAあるいはRNAを構成しているヌクレオチド、ヌクレオシドおよび核酸塩基、そして尿酸、キサンチン、テオブロミンを示す。これらの核酸誘導体は、図1に示すような相補的な水素結合を親水性溶媒中で形成することにより、高分子中に取り込まれる。従って、該式1中の官能基は、除去する核酸誘導体と水素結合様式が相補的になるように適宜選択すればよい。例えば、ウラシル、ウリジン、チミン、チミジン、尿酸、キサンチン、テオブロミンの様に、相補的な水素結合対が3つ存在する場合は、 $Y = NHR_2$ が好ましい。水素結合対形成のためにはそれぞれの結合において水素原子が一つ存在すればよいので

R_1 、 R_2 はどのような官能基でもよいが、好ましくはH、アルキル基、フェニル基、アシル基、より好ましくはHである。一方アデニンあるいはアデノシンの様に2つの水素結合能を有する場合は、好ましくは $Y=H$ である。

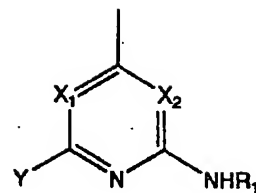
【0007】図1

【0008】本発明の親水性溶媒とは、水または水と体積比で1:1の割合で混合可能な有機溶媒のことで、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等を示す。これらの溶媒の混合比は任意でよく、二種類以上の溶媒を混合してもかまわない。上記で挙げた溶媒の内、好ましくは、水、メタノール、エタノールまたはこれらの混合溶媒である。

【0009】以下、本発明を詳細に記す。本発明の高分子材料は、式1に示すような残基が高分子主鎖中の側鎖に共有結合で導入されていることが望ましい。主鎖はポリエチレン、ポリペプチド、ポリエステル、ポリエーテル、いずれでも良い。また、主鎖に式1の残基が直接つながっていても、主鎖と該残基の間にスペーサーが存在しても良い。スペーサーとしては、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(C_6H_4)-$ 、 $-CONH-$ 、 $-COO-$ 、 $-COO-(CH_2)_n-$ 、 $-(C_6H_4)-(CH_2)_n-$ 、 $-COO-(CH_2)_n-$ 、 $-CONH-(CH_2)_n-$ 、などが挙げられるが、これらに限られるものではない。式1の芳香族環は、ピリジン環($X_1=X_2=CH$)、ピリミジン環($X_1=CH$ 、 $X_2=N$ 、または $X_1=N$ 、 $X_2=CH$)、トリアジン環($X_1=X_2=N$)いずれでも良い。合成法に応じて適宜選択することが可能である。また式1の残基が高分子中に含まれていれば、別の残基が同一高分子中に導入されていてもかまわない。すなわち、式1を含むモノマーと別のモノマーを共重合させても良い。共重合に用いるモノマーとしては、スチレン、アクリルアミド、アミノスチレン、酢酸ビニル、ビニル安息香酸、アクリル酸メチル、メタクリル酸メチル、シアノスチレン、アクリル酸、メチルスチレン、アクリル酸トリアタミド、アクリル酸ナフチルエチル、アクリロニトリル、などを挙げることができる。

【0010】以下に本発明の好ましい使用形態を示す。

(1) 核酸誘導体および尿素を親水性溶媒中で吸着除去可能な高分子材料において、該高分子材料が式1に示すような残基を有することを特徴とする高分子材料



(式1)

ここで

X_1 、 $X_2 = N$ 、 CH

$Y = H$ 、 NHR_2

R_1 、 $R_2 = H$ 、アルキル基、フェニル基、アシル基を示す。

(2) 該式1において $R_1 = R_2 = H$ であることを特徴とする(1)記載の高分子材料。

(3) 該核酸誘導体がウラシル、ウリジン、チミン、チミジン、尿酸、キサンチン、テオブロミンである場合、 Y が NH_2 であることを特徴とする(2)記載の高分子材料。

(4) 該親水性溶媒が、水、メタノールおよびエタノールであることを特徴とする(1)から(3)記載の高分子材料

(5) 該親水性溶媒が、水、水とメタノールの混合溶媒、または水とエタノールの混合溶媒であることを特徴とする(4)記載の高分子材料

(6) (5)における水または該混合溶媒のpHが4から9の間で用いられることを特徴とする(5)記載の高分子材料。

【0011】式1の残基の高分子主鎖への導入は高分子反応でも良いし、対応するモノマーを合成して重合することも可能である。また、目的とする機能に応じて様々なモノマーと共重合することができる。例えば野口らによる「有機合成化学」誌1996年第24巻第2号125頁記載の方法により、 $-CN$ 基を導入した後にグアニジンと塩基性下で反応させることにより、ジアミノトリアジンを導入することができる。また、「ジャーナル、オブ、アメリカン、ケミカル、ソサエティ」(Journal of American Chemical Society)誌、1957年第79巻941頁に記載の方法によりあらかじめトリアジン環を含むビニルモノマーを合成し、これをラジカル重合あるいはイオン重合等の方法で重合させることができる。得られた高分子材料は、いずれのpHで用いることも可能であるが、好ましくは2から10、より好ましくは4から9の間である。

【0012】高分子中に導入する残基として、具体的に、図2のものを挙げることができる。

【0013】図2

【0014】

【実施例】以下に具体例をあげ、本発明をさらに詳しく説明するが、発明の主旨を越えない限り、本発明は実施例に限定されるものではない。

【実施例1】

本発明の高分子の合成

容量が50mlの重合管に、市販の2-ビニル-4,6-ジアミノ-1,3,5-トリアジン2gおよび重合開始剤として32mg(?)のアゾビスイソブチロニトリルを添加し、更に溶媒として50mlのジメチルスルホキシドを添加し上記試薬を溶解させた後、凍結脱気を3回繰り返して重合管を真空封管した。これを70℃の湯浴中で5時間攪拌することで重合させた。重合生成物は、溶媒のジメチルスルホキシドには不溶のため重合の進行とともに沈殿として得られた。これを濾過により分離し、更にジメチルスルホキシド、水、メタノールの順に多量の溶媒で洗浄した後減圧乾燥することで、本発明の高分子A(ポリ2-ビニル-4,6-ジアミノ-1,3,5-トリアジン)を得た。上記高分子Aは、pH4~8の間では実質水に対して不溶であった。

【0015】容量が50mlの重合管に、減圧蒸留で精製したスチレン11mlとアクリロニトリル4mlを入れ、溶媒としてジメチルホルムアミドを15ml加え、更に重合開始剤として50mgのアゾビスイソブチロニトリルを添加した後、凍結脱気を3回繰り返して重合管を真空封管した。これを70℃の湯浴中で5時間攪拌することにより重合させた。この後直ちに温度を下げて重合を停止させ、多量のメタノール中に上記混合溶液を流

表

	核酸誘導体	高分子	吸着量	
1	尿酸	A	~100%	本発明

し込むことで得られた白色沈殿を濾過で分離し真空乾燥した。この共重合体5gを再びジメチルホルムアミド30mlに溶解しジシアンジアミド1.7gを加え、更に触媒として水酸化カリウム0.11gを加え130℃で1時間攪拌することにより、ジアミノトリアジン環を導入した。温度を下げて反応を停止した後、再び多量のメタノール中に流し込むことで得られた黄白色の沈殿を濾過し真空乾燥することで本発明の高分子Bを得た。得られたポリマー中に導入されたジアミノトリアジンの量は¹H-NMRから0.37mmol/gであることがわかった。

【0016】核酸誘導体の分離実験

1.0×10⁻⁴mol/リットルの濃度の各種核酸誘導体の水溶液(pH5~8)1mlに、得られた高分子10mgを添加し、時々振とうしながら1時間20℃に保った。この後ポリマーを遠心分離により除去し、上澄み液中の残存核酸誘導体濃度を逆相高速液体クロマトグラフ法あるいは可視・紫外分光光度計にて分析定量した。

尿素の分離実験

0.025mol/リットルの濃度の尿素水溶液1mlに、得られた高分子10mgを添加し、時々振とうしながら1時間20℃に保った。この後ポリマーを遠心分離により除去して上澄み液を採取した。これにp-ジメチルベンズアルデヒド塩酸塩の水溶液を加えることで発色させ、430nmの吸光度より尿素の濃度を定量した。

【0017】

2	//	B	30%	本発明
3	//	セルロース	~0%	比較例
4	キサンチン	A	75%	本発明
5	//	B	20%	本発明
6	//	セルロース	~0%	比較例
7	テオブロミン	A	58%	本発明
8	//	セルロース	~0%	比較例
9	ウラシル	A	20%	本発明
10	//	B	6%	本発明
11	//	セルロース	~0%	比較例
12	ウリジン	A	22%	本発明
13	//	B	6%	本発明
14	チミン	A	26%	本発明
15	チミジン	A	18%	本発明
16	アデニン	A	13%	本発明
17	アデノシン	A	12%	本発明
18	尿素	A	5%	本発明
19	尿素	セルロース	~0%	比較例

【0018】表に示すように、本発明の高分子AおよびBは核酸誘導体および尿素に対して明らかな吸着活性を示した。更に驚くべきことに本発明の高分子Aは尿酸に対して非常に高い活性を示し、水溶液中のすべての尿酸が高分子Aに吸着された。一方、中空糸の原料として用いられるセルロースは、核酸誘導体に対して有意な吸着活性を示さなかった。

【0019】【実施例2】水の代わりにメタノールを溶媒として用いる事以外は、実施例1と同様にして核酸および尿素の分離実験を行った。その結果、高分子AとBはメタノール中でも尿素および核酸塩基誘導体を効率良く除去した。

【0020】【実施例3】水の代わりにエタノールを溶

媒として用いる事以外は、実施例1と同様にして核酸および尿素の分離実験を行った。その結果、高分子AとBはメタノール中でも尿素および核酸塩基誘導体を効率良く除去した。

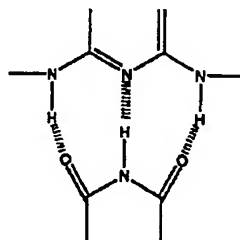
【本発明の効果】以上の様に、本発明の高分子材料を用いることにより核酸誘導体および尿素が親水性溶媒中から効率よく除去された。

【図面の簡単な説明】

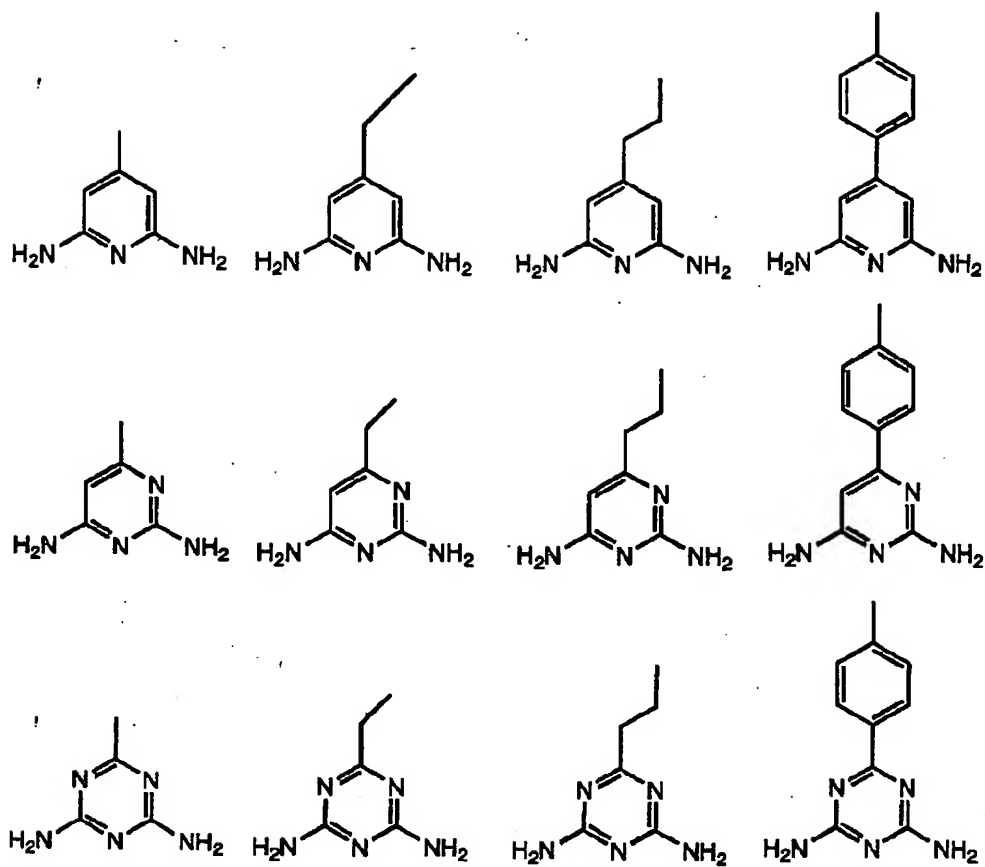
【図1】 本発明の高分子材料中に導入されている残基と、核酸誘導体あるいは尿素の結合様式の模式図である。

【図2】 本発明で導入可能な残基の例である。

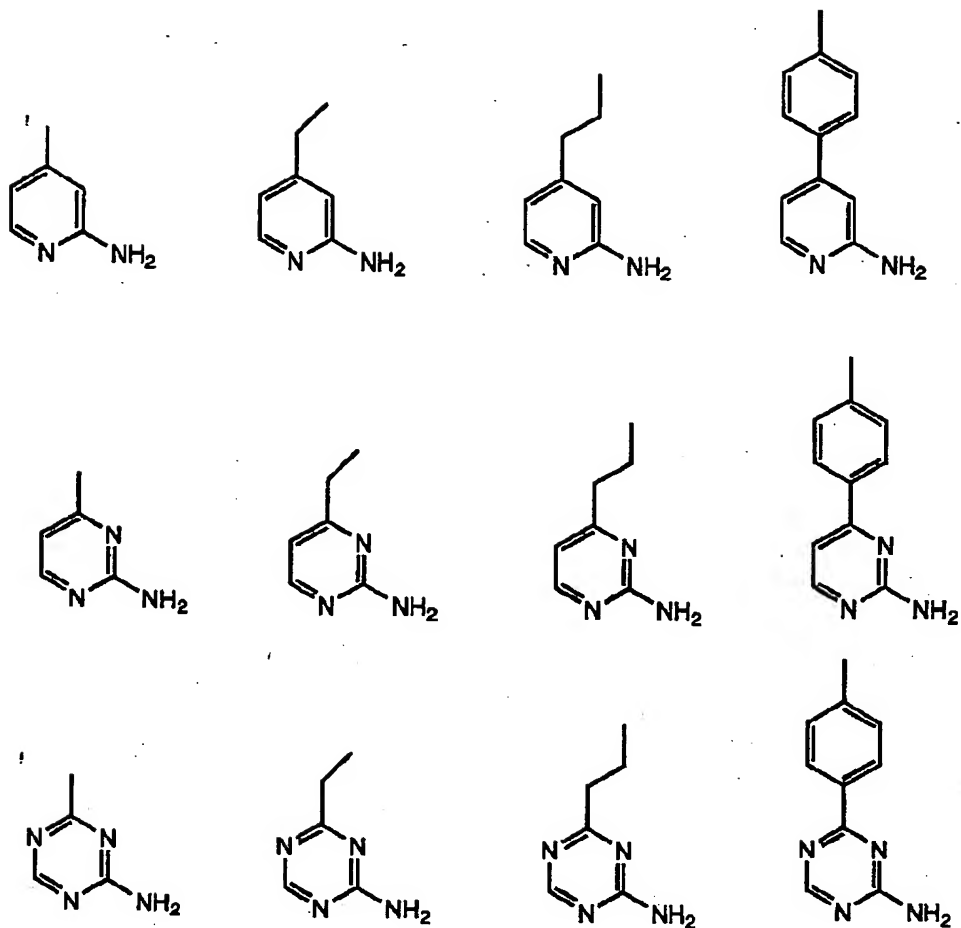
【図1】



【図2】



【図2 続き】



【手続補正書】

【提出日】平成8年9月30日

【手続補正2】

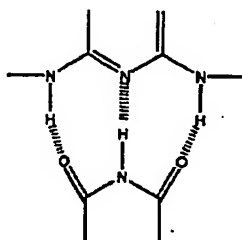
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】全図

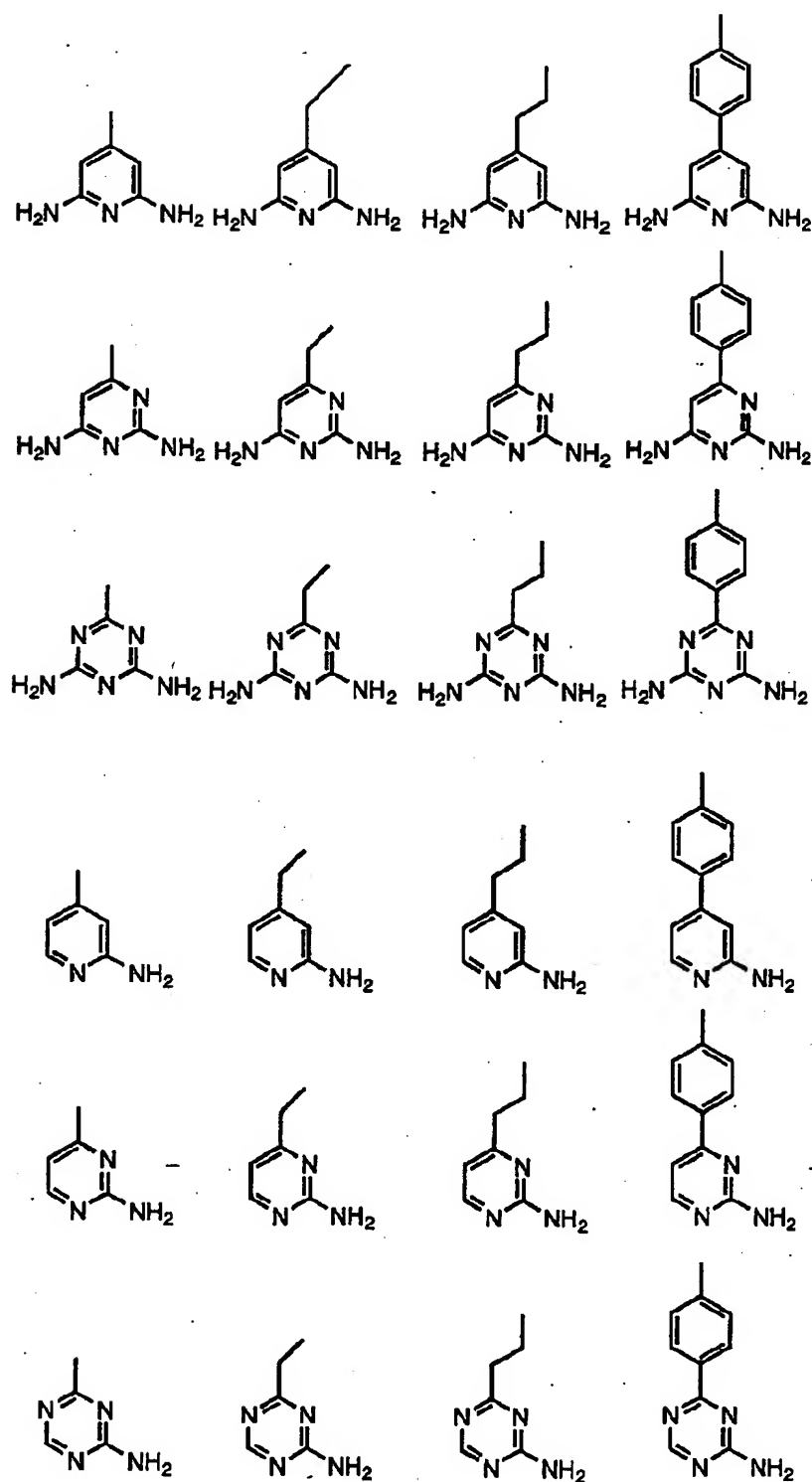
【補正方法】変更

【補正内容】

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 08 G 69/48	NRH		C 08 G 69/48	NRH